



Pontificia Universidad  
**JAVERIANA**  
Bogotá



CIENCIA Y TECNOLOGIA CON PROYECCION SOCIAL

**HOSPITAL  
UNIVERSITARIO  
SAN IGNACIO**



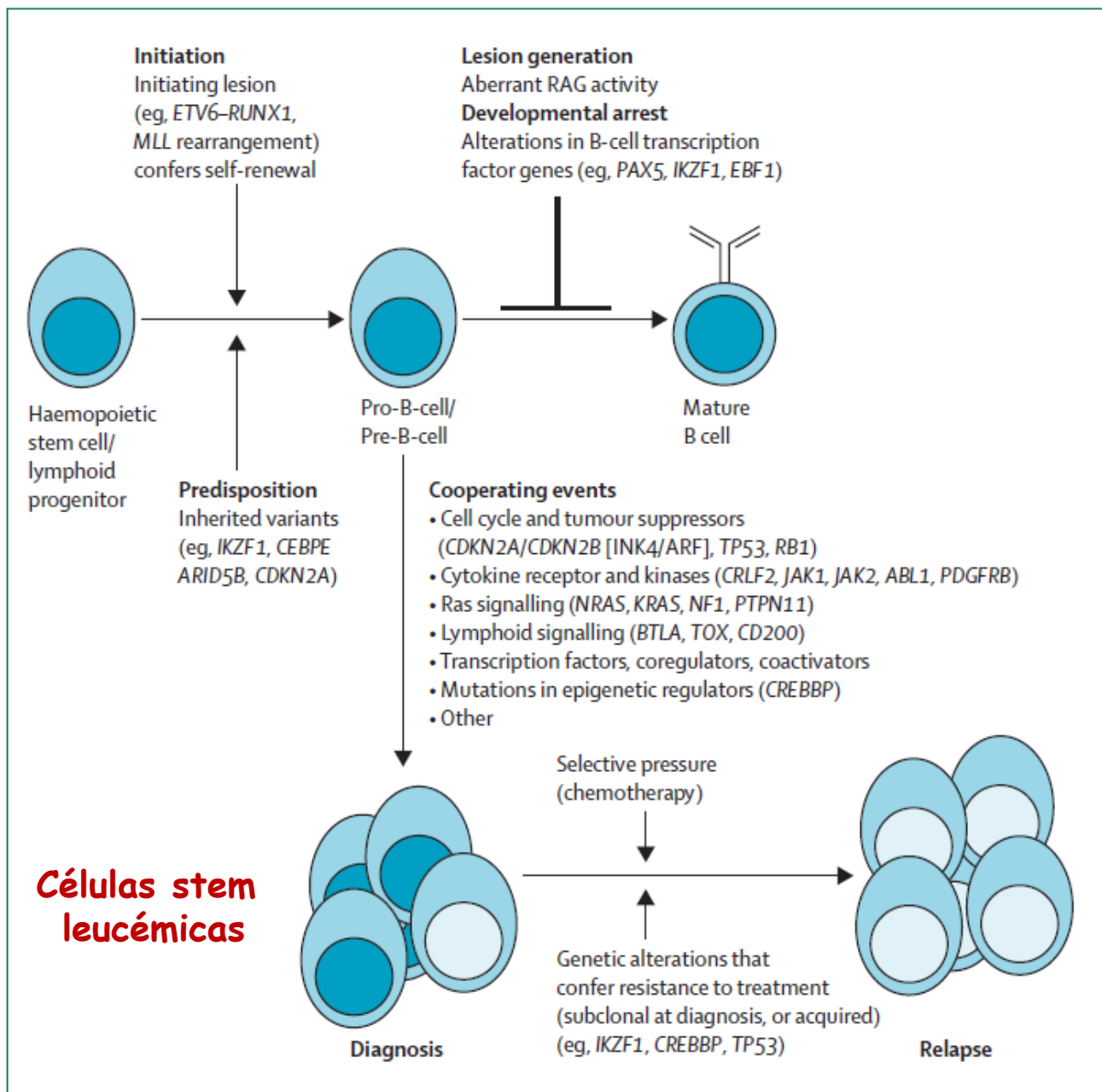
Fundación  
Santa Fe de Bogotá

# Utilidad de la Citometría de Flujo en la detección de células tumorales en muestras de LCR de pacientes pediátricos con Leucemia Aguda

Ximena Torres, Iliana de los Reyes, Martha Vizcaíno, Alba Campos, Paula Guzmán, Ana María Uribe, Carlos Saavedra, Martha Romero, Gina Cuéllar, Liliana Martín, Paula Rodríguez y Sandra Quijano.

VII Curso de Actualización en Oncopatología y III Curso-Taller de Citometría de Flujo  
Concepción-Chile 2019

[squijano@javeriana.edu.co](mailto:squijano@javeriana.edu.co)



**Alteraciones genéticas asociadas al desarrollo de leucemia**

- Bloqueo de la **diferenciación** celular
- Inhibición de **apoptosis**
- Modulación del **microambiente** y la **respuesta inmune**
- Cambios en el **perfil metabólico**
- **Invasión** y **migración**
- **Resistencia** al **tratamiento**

**Figure 3: Genetic pathogenesis of B lymphoblastic leukaemia at diagnosis and relapse**

# Complicación asociada a peor pronóstico

## The Role of the Central Nervous System Microenvironment in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia

Gossai N and Gordon P.  
Frontiers in Pediatrics 2017.

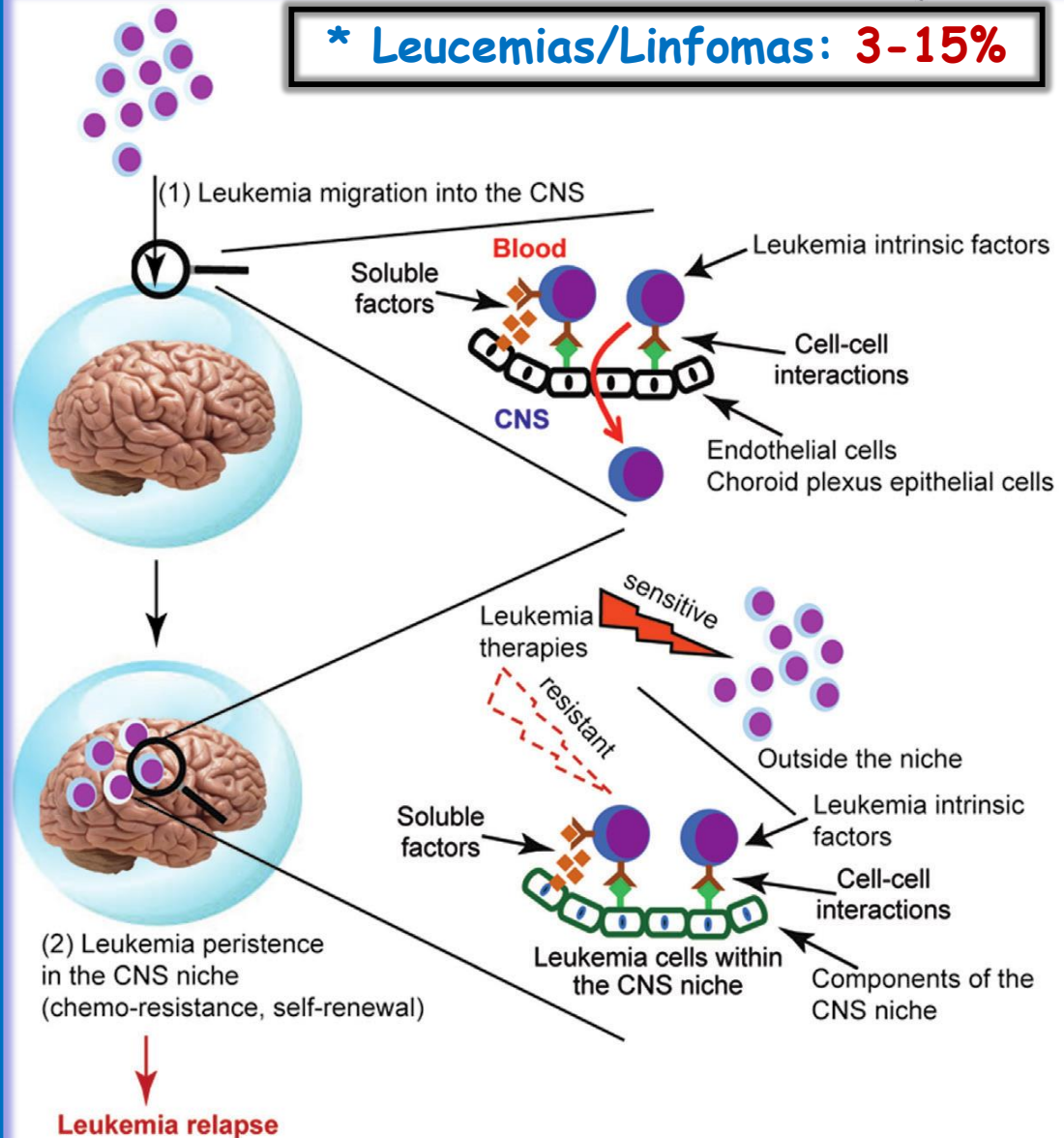
### IL-15:

- Tráfico a SNC.
- Sobre-expresión del ligando-1 de p-selectina (PSGL-1) y de CXCR3 en células leucémicas: migración de leucocitos a través de la BHE.

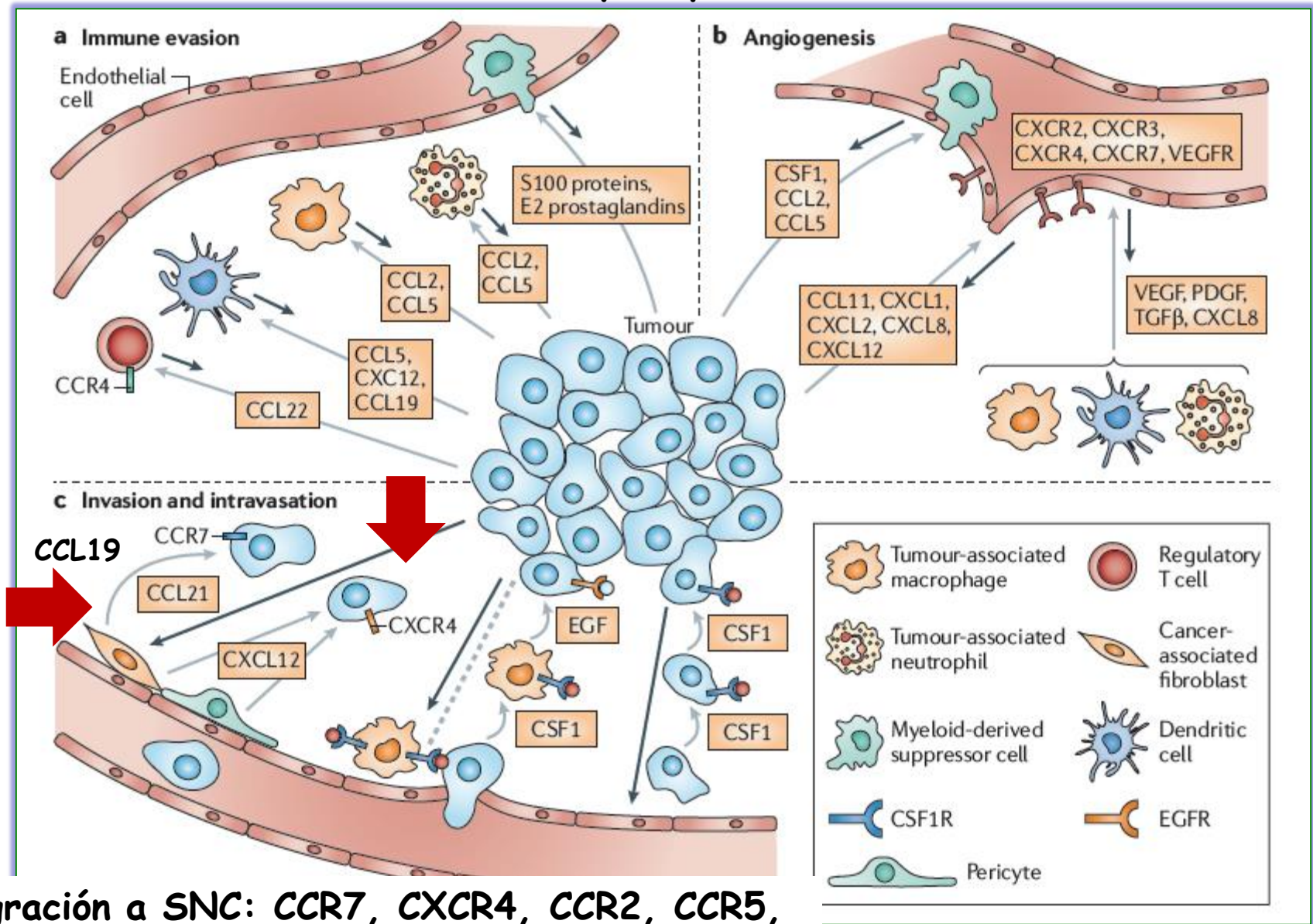
### t(1;19):

- Sobre-expresión del receptor de quinasa Mer
- Compromiso en SNC en modelos murinos de xenotrasplante.

\* Leucemias/Linfomas: 3-15%



# Microambiente tumoral y gradiente de quemoquinas: papel en migración tumoral y tropismo tisular



**Migración a SNC: CCR7, CXCR4, CCR2, CCR5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL6, CCL21, CXCL12**

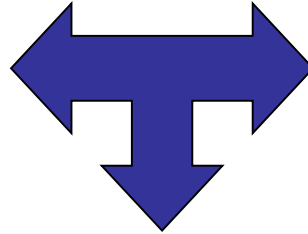


# AFECCIÓN SECUNDARIA DE SNC EN LINFOMAS B AGRESIVOS Y LEUCEMIAS

	LNH-B Agresivos	Leucemias agudas	Referencias
<b>Frecuencia</b>	<p>~20%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfoma de Burkitt: 30-60%</li> <li>- Linfoma difuso de célula grande: 5-15%</li> </ul> <p>*LNH bajo grado: &lt;5%</p>	<p>3-5% (adultos LLA)</p> <p>5-10% (adultos con L.A. profilaxis en SNC)</p> <p>5-40% (recaída)</p>	<p>Surapaneni UR. Cancer 2002.</p> <p>Recht L. Neurologic Clinics. 2003</p> <p>Pui CH. Lancet 2008.</p>
<b>Criterios clínicos para predecir riesgo de recaída en SNC</b>	<p><b>-Subtipo Histológico:</b> LB, LBDCG, LL.</p> <p><b>-IPI</b> alto, edad y estadios avanzados, estado general deteriorado.</p> <p>-Afectación <b>extraganglionar:</b> MO, SP, senos paranasales, testículo, mama, pulmón, etc.</p> <p>- <b>&gt;2 áreas</b> extraganglionares.</p> <p>- <b>LDH</b> elevada.</p> <p>- LNH asociado a <b>HIV</b></p>	<p>- LLA-L3, LLA-T, LMMA</p> <p>- Alteraciones genéticas de <b>alto riesgo: t(9;22)</b></p> <p>- Expresión de <b>CD56</b></p> <p>- <b>Hiperleucocitosis</b></p> <p>- Enfermedad <b>extramedular</b></p> <p>- <b>Tasa proliferativa</b> elevada (S+G/M: &gt;14%)</p> <p>- <b>LDH</b> y <b>β2-m</b> elevadas</p>	<p>Chamberlain M. J. Neuro-Oncol. 2005</p> <p>Igarashi S. J. Clin Oncol. 2005.</p> <p>Pui CH. Lancet 2008.</p> <p>Hollender A. Ann. Oncol. 2002.</p> <p>Hegde U. Blood. 2005.</p> <p>Bromberg JE. Neutology 2007.</p> <p>Quijano S. J. Clin Oncol. 2009.</p> <p>Langerak AW. Leukemia 2012.</p>

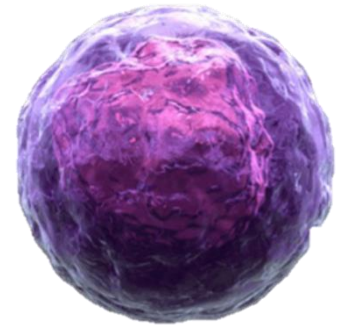
# Rastreo diagnóstico de meningitis neoplásica

**Presentación clínica**  
(síntomas y signos  
neuroológicos relacionados con  
infiltración meníngea) >90%



**Técnicas de imagen**  
(TAC, RMN, PET)  
40-60%

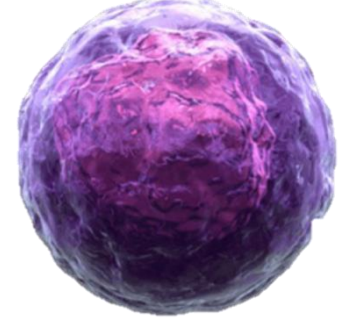
**Punción lumbar**  
(Citología del LCR: 20-  
60% de falsos negativos)



**Limitación: escasa sensibilidad y/o especificidad**  
**DIAGNÓSTICO SUBÓPTIMO** (40-80% de los pacientes sean mal  
diagnosticados)

**Recomendación: Citometría de Flujo**





## Objetivo General

Evaluar la presencia de infiltración neoplásica en muestras de LCR de pacientes con **leucemia aguda** mediante **citometría de flujo** comparada con la **citología** y su relación con parámetros clínicos y biológicos.

## EVALUACIÓN DE INFILTRACIÓN DEL SNC EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA (LA)

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con **diagnóstico confirmado de LA**.
- Pacientes que al diagnóstico o al seguimiento presenten o no compromiso en SNC.
- Pacientes con estudio simultáneo de **citología y citometría**

#### Muestras de LCR:

Edad: 0-18 años

Periodo evaluado: 2008-2016.

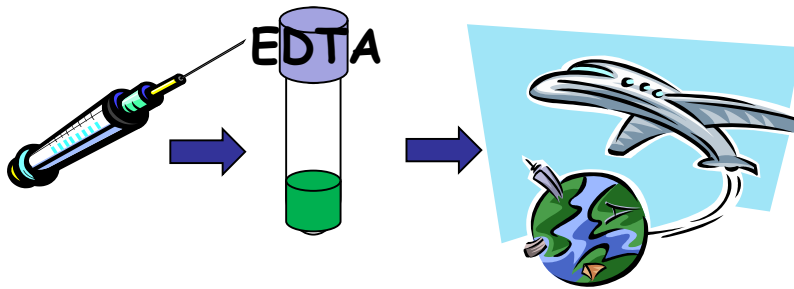
Momento clínico: al diagnóstico o durante el seguimiento

Tamaño de la muestra: 189 muestras de 60 pacientes



# a. Fase pre-analítica

## 1. Muestras de LCR estabilizadas (Transfix, Immunostep SL)

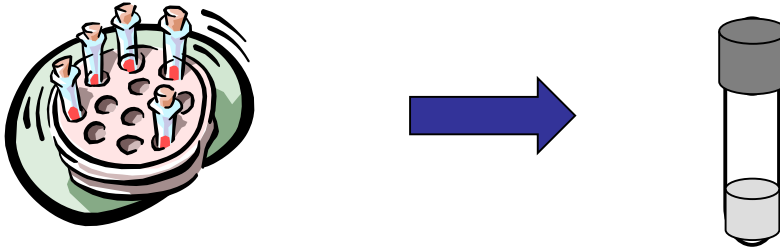


Previene pérdida celular por periodos  
Superiores a 24-48 horas (10 días) (MO y  
SP)  
LCR: mantiene celularidad 48-72h a 2-8°C

Canonico B et al. J Immunol Methods 2004  
Quijano et al. J. Clin Oncol. 2009  
Kraan J, Orfao A, Quijano S et al. Current  
Protocols Cytometry 2008

# b. Fase analítica

## 2. Centrifugar (1x) y concentrar (300 µL) de la muestra



# ANÁLISIS DE MUESTRAS DE LCR MEDIANTE CMF

Marcaje celular de 1/3 de la muestra

LLA-T

TUBO	FITC	PE	PerCPCy5	PECy7	APC	APCCy7
1	nTdT o CD7	CD34	cyCD3	sCD3	CD14	CD45
2	CD8	CD4	CD3	-	CD56	CD45
Volumen	5 µl	4 µl	4 µl	3 µl	3 µl	2 µl

LLA-B

TUBO	FITC	PE	PerCPCy5	PECy7	APC	APCCy7
1	CD34	CD10	CD19	sCD3	CD14	CD45
2	CD8	CD4	CD3	-	CD56	CD45
Volumen	5 µl	4 µl	4 µl	3 µl	3 µl	2 µl

LMA

TUBO	FITC	PE	PerCPCy5	PECy7	APC	APCCy7
1	CD34	CD117	CD19	sCD3	CD14	CD45
2	CD8	CD4	CD3	-	CD56	CD45
Volumen	5 µl	4 µl	4 µl	3 µl	3 µl	2 µl

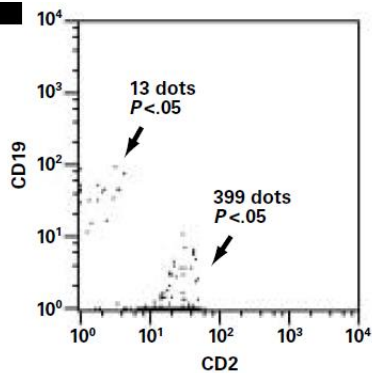
# Recomendaciones técnicas para el estudio de muestras de LCR por CMF

## Definición de una población celular

Subira D et al. Am J Clin Pathol 2002

Mínimo 13 eventos

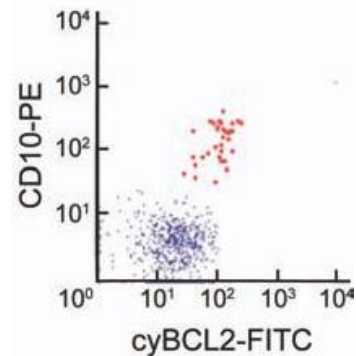
Combinaciones de 3 fluorescencias



Quijano S et al. J Clin Oncol. 2009

Mínimo 10 eventos

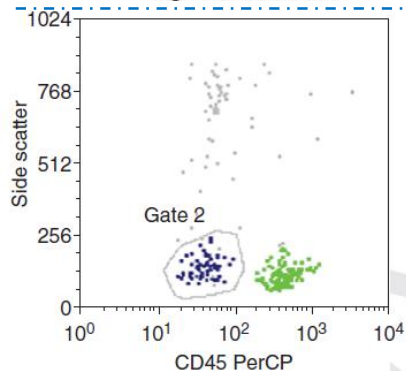
Combinaciones de 6 fluorescencias



Kraan J et al. Curr Protoc Cytom 2008

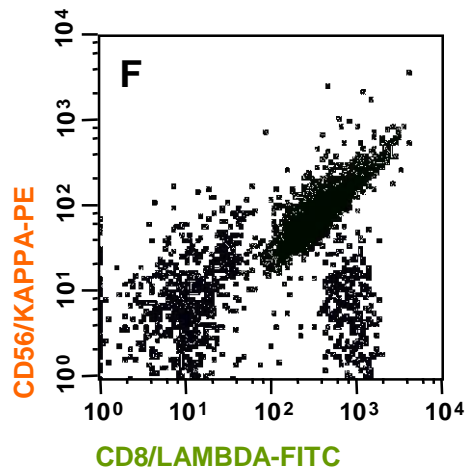
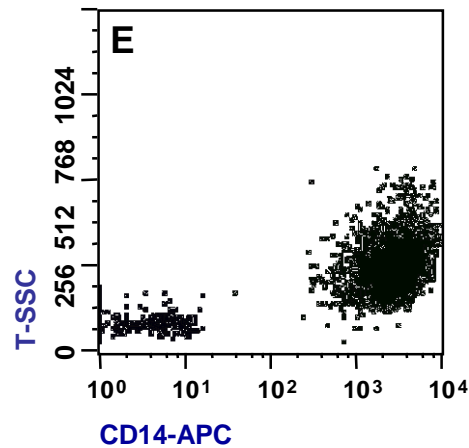
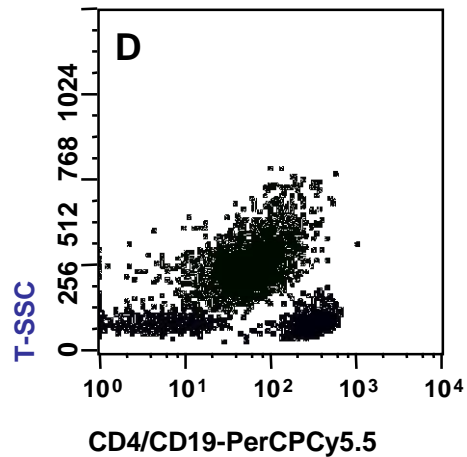
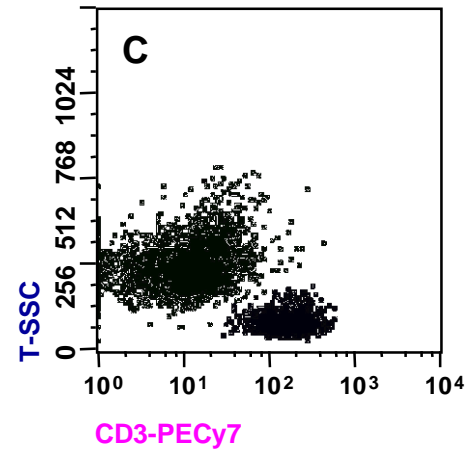
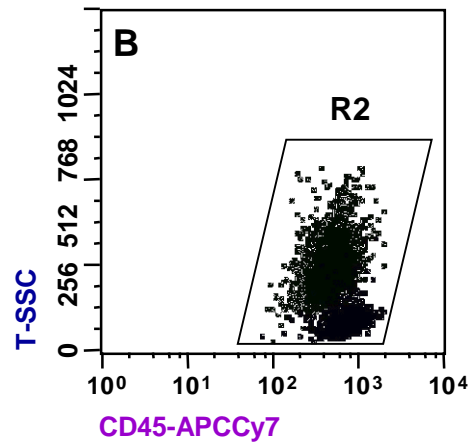
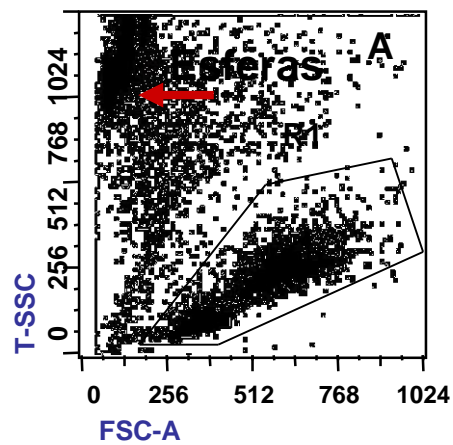
>25 eventos: positivo  
10-25 eventos: sospechoso  
<10 eventos: negativo

"Sensibilidad para definir el número mínimo de eventos depende del número de parámetros evaluados"  
Ideal >4 fluorescencias



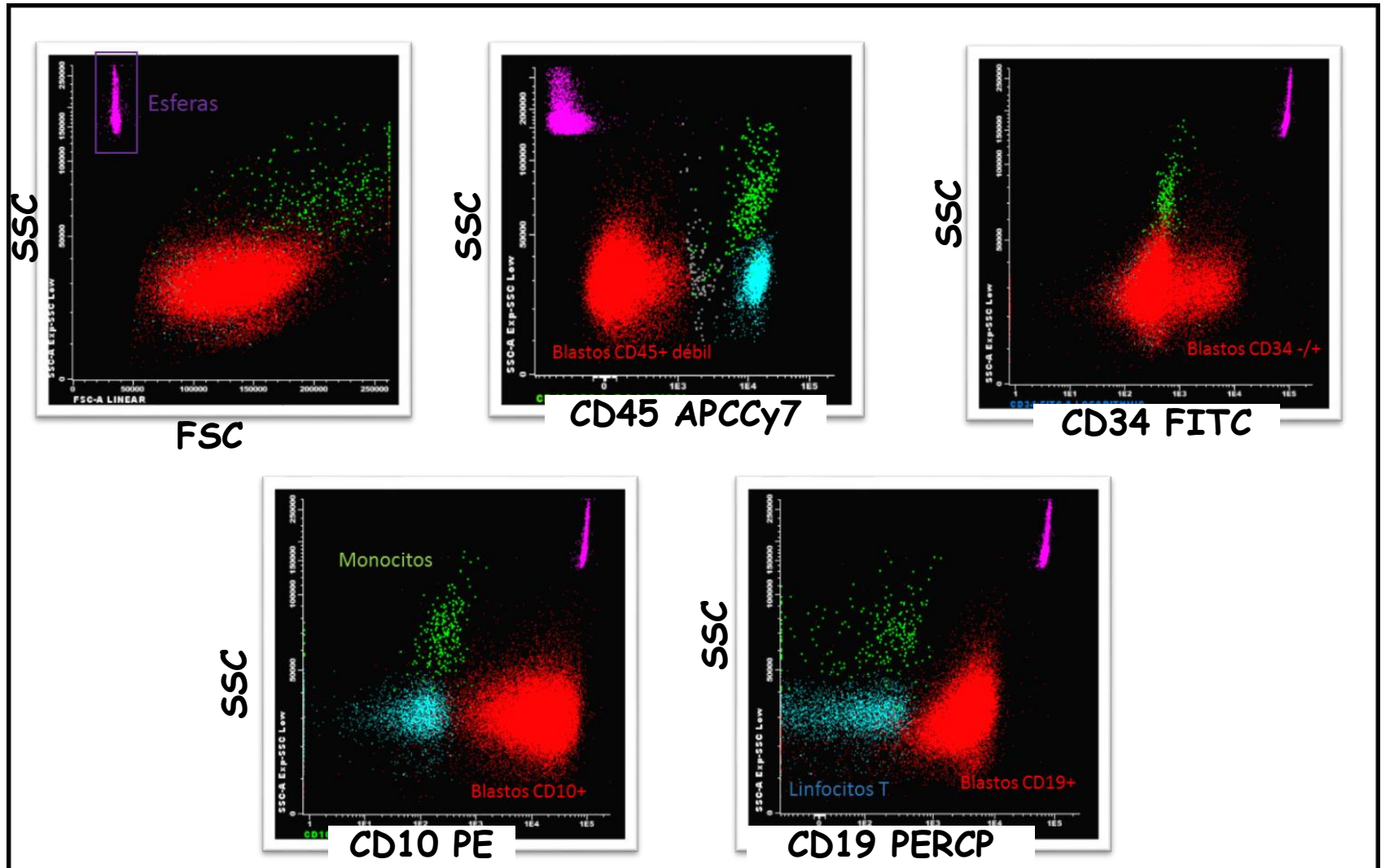
de Graaf MT. Cytometry B Clin Cytom 2011

# MUESTRA DE LCR REACTIVA



■ Células T    ■ Monocitos

# Muestra de LCR de un paciente con LLA-B positiva por CMF y sospechosa de infiltración por CC



■ Perl  
■ Células T  
■ Monocitos  
■ Blastos (92,4%; 638 células/uL)



## Infiltración en SNC mediante CMF según subtipo de Leucemia Aguda (n=60 pacientes)

Diagnóstico	No de pacientes	Momento clínico de evaluación	
		Diagnóstico	Seguimiento
LLA-B	41	4 (9,8%)	7 (17%)
LLA-T	7	1 (14%)	1 (14%)
LMA	10	1 (10%)	2 (20%)
LA MIXTA	2	1 (50%)	0
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>7 (11,6%)</b>	<b>10 (16,6%)</b>

El **11,6%** de los pacientes presentaron compromiso en SNC al diagnóstico

## Detección de infiltración de SNC en LA pediátricas: CMF versus CC (n=189)

Citología convencional	Citometría de Flujo		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	2	0	2
Negativo	22	159	181
Sospechoso	4	2	6
Total	28	161	189

Detección de infiltración de SNC en  
muestras de LCR de LA:  
CMF versus CC (n=189)

Infiltración de LCR	CMF	CC	P
	28/189 (15%)	2/189 (1%)	<0,01

Límite mínimo de detección por CMF: 0,007  
blastos/ $\mu$ L

CC sólo fue positiva en casos con alta carga  
tumoral: 98% blastos (rango: 310-13232  
blastos/ $\mu$ L)




# Análisis de concordancia entre la CMF y CC

## Interpretación de valores del Índice Kappa

<0.2 POBRE  
0.21 - 0.4 DÉBIL  
0.41 - 0.6 MODERADA  
0.61 - 0.8 BUENA  
0.81 - 1 MUY BUENA

La fuerza de concordancia es **POBRE** entre las dos técnicas

# Distribución de subpoblaciones celulares en LCR infiltrados vs. no infiltrados: LLA-B

VARIABLE	Con infiltración		Sin infiltración		p
	Media	Rango	Media	Rango	
Recuento total de células/ $\mu$ L en LCR	818	0,1-13461	12,5	0,01-220	0,000 
Linfocitos T/ $\mu$ L	23,5	0,03-229	5,53	0,001-74	0,001 
Monocitos/ $\mu$ L	8,3	0,006-39	1,89	0,006-21	0,002 
PMN/ $\mu$ L	95	0,26 - 189	78,5	6-146	NS
Linfocitos B/ $\mu$ L	1,57	0,006-4,7	1,2	0,002-3	NS
Células NK/ $\mu$ L	11,7	11,7 - 11,7	2,96	0,3-7.5	NS
% Blastos	58,4	0,1-98,8			-
Blastos/ $\mu$ L	868	0,01 - 13232			-

Los LCR con infiltración tumoral tienen **recuentos superiores** de células totales, linfocitos T y monocitos.





# Distribución de subpoblaciones celulares en LCR infiltrados vs. No infiltrados: LLA-T

VARIABLE	Con infiltración		Sin infiltración		p
	Media	Rango	Media	Rango	
Recuento total de células/μL en LCR	13	0,1-37	0,4	0,009-1,2	<0,001
Linfocitos T/μL	0,95	0,02-1,8	0,3	0,009-1	NS
Monocitos/μL	0,6	0,1-1,1	0,17	0,01-0,63	0,02
% Blastos	11,6	0,07-34,8	-	-	-
Blastos/μL	59	5-94,2	-	-	-



Los LCR con infiltración tumoral tienen **recuentos superiores** de células totales y monocitos.

# Distribución de subpoblaciones celulares en LCR infiltrados vs. No infiltrados: LMA

VARIABLE	Con infiltración		Sin infiltración		p
	Media	Rango	Media	Rango	
Recuento total de células/ $\mu$ L en LCR	117	0,4-352	1,25	0,008-12	<0,001 
Linfocitos T/ $\mu$ L	45,7	0,11-137	0,21	0,04-0,52	<0,001 
Monocitos/ $\mu$ L	5,2	5,2-5,2	1,6	0,01-12	NS
% Blastos	33,3	9,6-70,4	-	-	-
Blastos/ $\mu$ L	11,4	0,007-33,8	-	-	-

Los LCR con infiltración tumoral tienen **recuentos superiores** de células totales y de linfocitos T.

# VARIABLES DE IMPACTO PRONÓSTICO ASOCIADAS A INFILTRACIÓN EN SNC

# Variables de impacto pronóstico en pacientes con LLA-B: n=41

VARIABLES	CMF- n=30	CMF+ n=11	p
<b>Al diagnóstico</b>			
Recuento de WBC	18,1 (2-161)	56,7 (2.7-426)	<0.001
% Blastos en MO	81,5 (30-97.6)	65,6 (24-95)	0,001
Recuento de plaquetas	114,6 (6.3-417)	79 (6-287)	0,07
	3,0 (0.1-28)	12,5 (0.06-101.4)	<0.001
Recuento absoluto de PMN			
%Blastos en SP	34,4 (0-89)	34 (0-95)	ns
Hemoglobina g/dL	9.1 (5.1-14,5)	8,2 (4,6-16,7)	ns
LDH	1621 (367-6263)	1098 (350-2627)	ns
<b>Citogenética</b>			
† (9;22)	2/27	3/10	0,025
Normal	16/27	4/10	
† (12;21)	0/27	1/10	
† (1;19)	2/27		
Hiperdiploide	7/27		
<b>Clasificación del riesgo</b>			
Bajo	11/28	0/11	0,005
Intermedio	5/28	1/11	
Alto	12/28	10/11	
<b>Infiltración extramedular</b>			
Si	1/28	11/11	<0.001
No	28/28		
<b>Síntomas neurológicos</b>			
Si	5/28	5/11	0.069
No	23/28	6/11	

-Mayor recuento de leucocitos y neutrófilos  
-Trombocitopenia

Mayor riesgo y mayor frecuencia de síntomas neurológicos

# Variables de impacto pronóstico en pacientes con LLA-B: n=41

Respuesta al tratamiento	CMF- n=24	CMF+ n=11	p
Recuento absoluto blastos día 8	331 (0-2,714)	41010 (0-282,768)	0.036
Remisión completa al final de la inducción			
Si	26/28	10/11	NS
No	2/28	1/11	
Mantiene la remisión completa			
Si	20/27	5/11	0,082
No	7/27	6/11	
Situación de la última visita			
Vivo con enfermedad	5/28	5/11	ns
Vivo sin enfermedad	23/28	6/11	
Muerte			
Si	5/28	5/11	0,069

La **infiltración en SNC** se asocia a menor respuesta a los esteroides al día 8, tendencia a no lograr la remisión completa, no mantenimiento de la misma y mayor mortalidad.



# Variables de impacto pronóstico en pacientes con LLA-T: n=7

VARIABLES	CMF- n=5	CMF+ n=2	p
<b>Al diagnóstico</b>			
Recuento de WBC	98 (5-259)	135,5 (26-245)	ns
% Blastos en MO	70,3 (39-96)	80 (78-83)	NS
% Blastos en SP	57 (2-96)	53 (12-94)	NS
Recuento de plaquetas	130 (36,7-271)	24 (20-28)	0,064
Recuento absoluto de PMN	9 (1.6-22,7)	24 (5.6-42,3)	NS
Hemoglobina	10,2 (6,3-16,2)	10,1 (8,2-12)	ns
LDH	8050 (847-21500)	6142 (3166-9119)	ns
<b>Citogénética</b>			
Normal	3/5	2/2	ns
Hiperdiploide	2/5	0/0	
<b>Clasificación del riesgo</b>			
Bajo	0/5	0/2	ns
Intermedio	0/5	1/2	
Alto	5/5	1/2	
<b>Infiltración extramedular</b>			
Si	0/5	2/2	0,025
No	5/5	0/2	



# Variables de impacto pronóstico en pacientes con LLA-T: n=7

Respuesta al tratamiento	CMF- n=5	CMF+ n=2	p
Recuento absoluto blastos día 8	1565 (243-3,800)	41730 (20-83,440)	<0.001
Remisión completa al final de la inducción			
Si	5/5	2/2	ns
No	0/5	0/2	
Mantiene la remisión completa			
Si	5/5	1/2	ns
No	0/5	1/2	
Situación de la última visita			
Vivo con enfermedad	1/5	1/2	ns
Vivo sin enfermedad	4/5	1/2	
Muerte			
Si	1/5	1/2	ns
No	4/5	1/2	



La **infiltración en SNC** en pacientes con LLA-T se asocia a menor respuesta al tratamiento con esteroides al día 8

# Variables de impacto pronóstico en pacientes con LMA: n=10

VARIABLES	CMF- n=7	CMF+ n=3	p
<b>Al diagnóstico</b>			
Recuento de WBC	104 (6,7-286)	34,9 (5,2-69)	0.004
% Blastos en MO	18,7 (7,2-39,8)	48,3 (5,9-82)	0.046
% Blastos en SP	29,8 (7-67)	40,6 (30-52)	0.029
Recuento de plaquetas	66 (21-131)	91,8 (27,3-150)	ns
Recuento absoluto de PMN	39,7 (1,4-179)	10,5 (2,7-17,1)	ns
Hemoglobina	9.4 (6,1-13,7)	12 (9,1-17,1)	ns
LDH	1786 (893-2851)	2624 (1050-4892)	ns
<b>Citogenética</b>			
† (8;21)+	1/5	1/3	ns
GATA+	1/5	1/3	
Normal	1/5	0/3	
Hiperdiploide	1/5	1/3	
<b>Clasificación del riesgo</b>			
Favorable	1/6	1/3	ns
Intermedio		1/3	
Desfavorable	5/6	1/3	

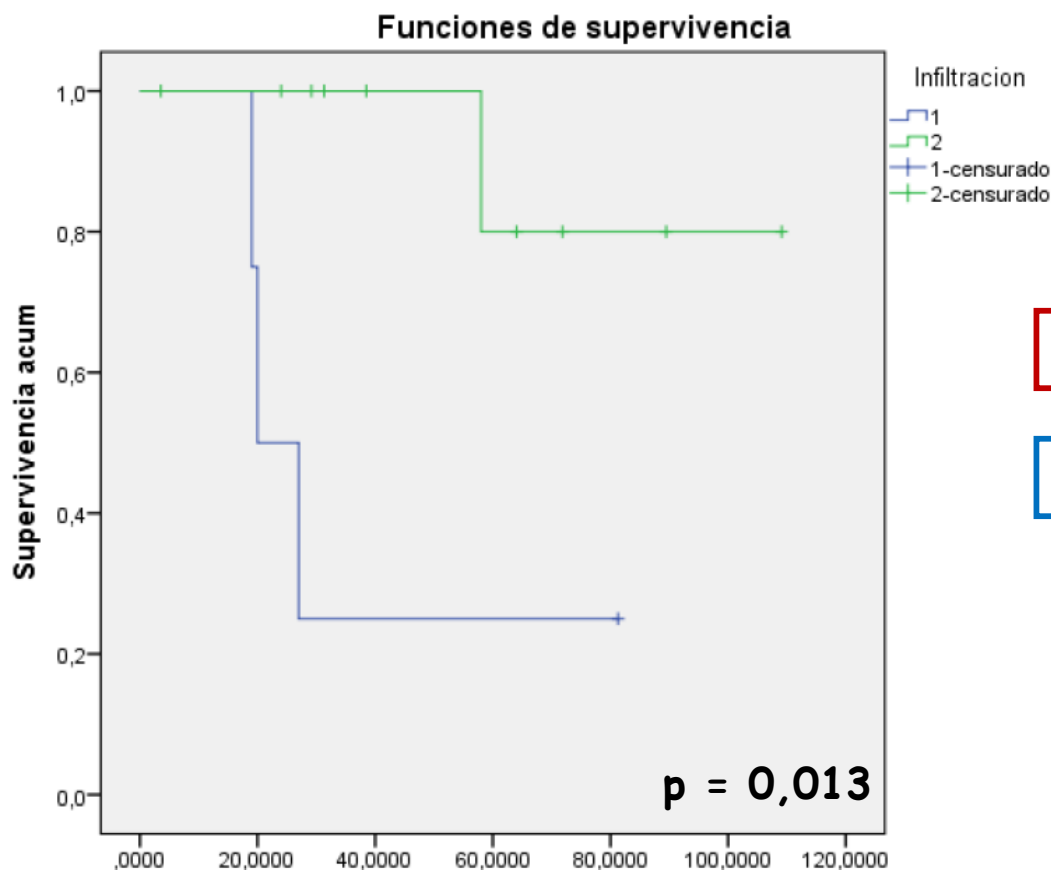
Mayor porcentaje de blastos en MO y SP

# Variables de impacto pronóstico en pacientes con LMA: n=8

Respuesta al tratamiento	CMF- n=5	CMF+ n=3	p
Remisión completa al final de la inducción			
Si	75	66.7	ns
No	25	33.3	
Mantiene la remisión completa			
Si	50	33.3	ns
No	50	66.7	
Situación de la última visita			
Vivo con enfermedad	40	66.7	ns
Vivo sin enfermedad	60	33.3	
Muerte			
Si	25	33.3	ns
No	75	66.7	

La **infiltración en SNC** en pacientes con LMA **NO** se asoció con la respuesta al tratamiento (bajo número de casos).

# La supervivencia libre de recaída a 5 años es menor en los casos de LLA-B CMF+

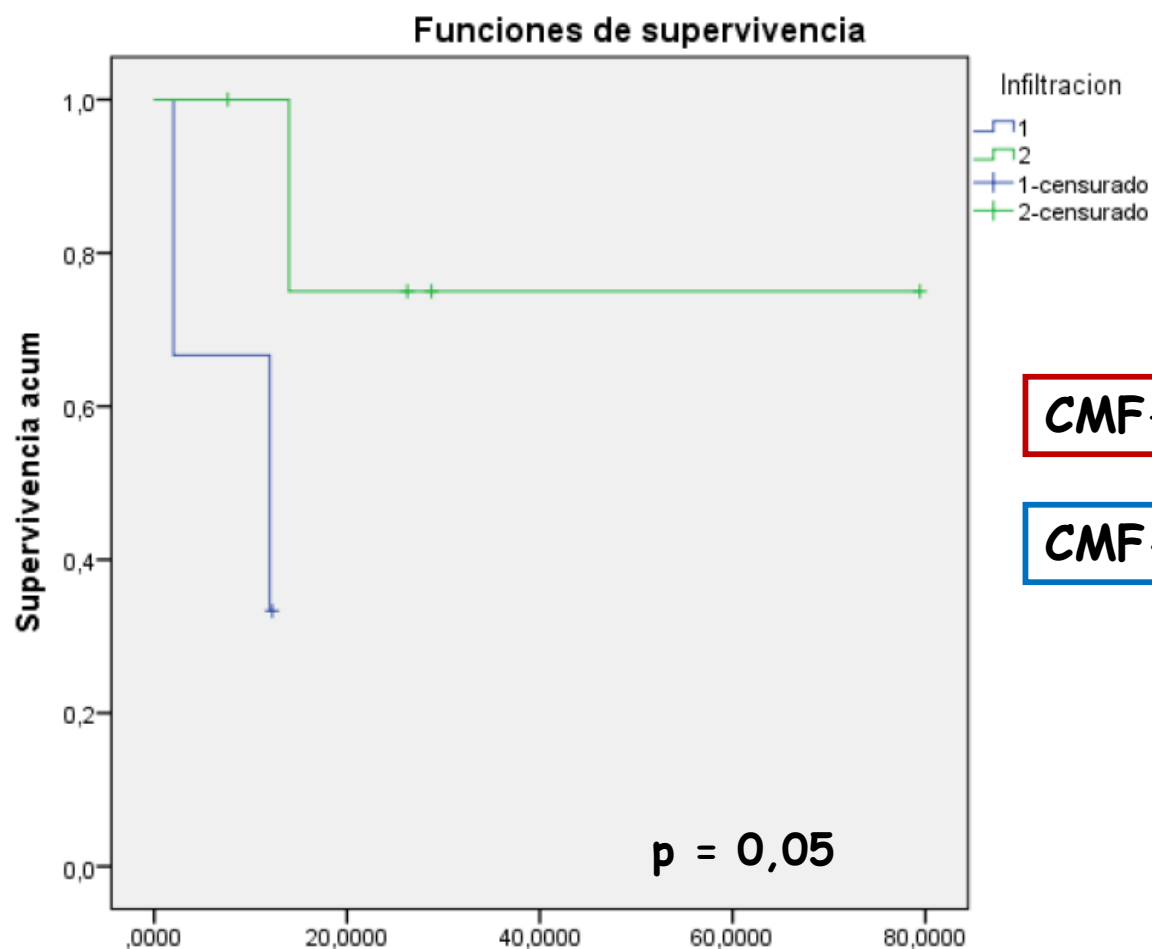


**CMF+: 50% = 20 meses**

**CMF-: 80% = 60 meses**



# La supervivencia libre de recaída a 5 años es menor en los casos de LMA CMF+



**CMF+: 50% = 20 meses**

**CMF-: 80% = 60 meses**

# CONCLUSIONES

- La CMF detecta infiltración tumoral en SNC en un número significativo de casos con un **límite de detección de 0.007 células/ $\mu$ L** en comparación con la citología convencional, que **sólo es reportada como positiva en casos con carga tumoral alta**. Por lo tanto **recomendamos** su uso en la rutina clínica.
- La **infiltración tumoral** detectada por CMF **se asoció con características clínicas y biológicas de impacto pronóstico** que incluyen sintomatología neurológica, menor supervivencia y mayores recaídas, entre otras.
- En el presente trabajo el **porcentaje total de infiltración tumoral** por LA en SNC detectado por CMF fue del **11,6%**. Este valor es superior al reportado en estudios previos.

# PERSPECTIVAS

- Continuar el estudio con un **mayor número de casos** para establecer mejores asociaciones entre la CMF y variables pronósticas.
- Establecer asociaciones entre la **cantidad de blastos leucémicos** con variables de impacto pronóstico para entender mejor el comportamiento clínico de los pacientes con **baja y alta carga tumoral** detectada por CMF.

# AGRADECIMIENTOS

**A los pacientes y sus familias**



**Grupos de Hematología y Patología.  
Servicios de Citometría.**



**Grupo de Inmunobiología y Biología celular**

# ESTUDIO DE MENINGITIS NEOPLASICA: CMF versus CITOLOGIA

**Table 1.** Comparison of FC and CC for the Detection of Malignant Lymphocytes in the CSF of Patients With Hematological Malignancies

Study	No.	Sensitivity	
		Positive FC No.	Positive CC No.
Hegde 2005 <sup>19</sup>	51	11 (22%)	1 (2%)
Di Noto 2008 <sup>26</sup>	42	11 (26%)	4 (9.5%)
Quijano 2009 <sup>20</sup>	123	27 (22%)	7 (6%); suspicious in 3 (2%)
Bromberg 2007 <sup>27</sup>	219	44 (73%) <sup>a</sup>	19 (32%)
Schinstine 2006 <sup>28</sup>	32	19 (59%)	Repeat cytology: 9 (47% of 19)

La mayoría de estudios incluyen  
pacientes de **nuevo diagnóstico**

## Patient Population (Inclusion Criteria)

### High risk of CNS disease:

- DLBCL with either  $\geq 2$  extranodal sites and  $\uparrow$  LDH or bone marrow involvement

- BL

- AIDS-related lymphoma

### High risk of CNS disease:

- DLBCL, BV-MCL, B-LBL, or T-LBL with either  $\geq 2$  extranodal sites and  $\uparrow$  LDH or bone marrow involvement

- BL

### High risk of CNS disease:

- Aggressive B-NHL with either infiltration of extranodal sites (testis, breast, paranasal sinus, and/or bone marrow), neurological symptoms, or  $\uparrow$  LDH

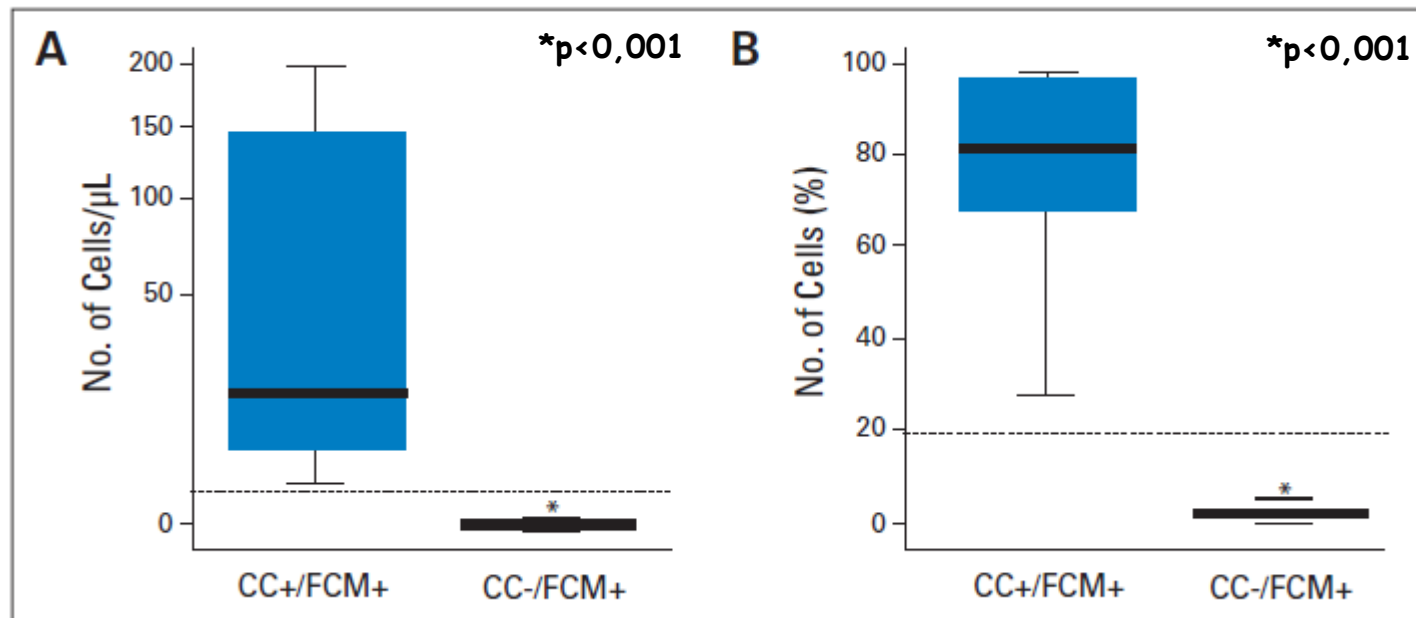
Patients who underwent CSF evaluation for hematological malignancy

Patients with an initial CSF diagnosis of "atypical" or "suspicious"

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; BL, Burkitt lymphoma; B-LBL, B-cell precursor lymphoblastic lymphoma; B-NHL, B-cell non-Hodgkin lymphoma; BV-MCL, blastoid variant of mantle cell lymphoma; CC, conventional cytology; CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FC, flow cytometry; LDH, lactate dehydrogenase; T-LBL, T-cell lymphoblastic lymphoma.

<sup>a</sup>Sixty of the original 219 patients had positive FC and/or CSF cytology.

# FRECUENCIA DE CÉLULAS B NEOPLÁSICAS EN MUESTRAS DE LCR INFILTRADAS POR CMF



(Quijano S et al. J Clin Oncol. 2009)

Punto de corte CC:  $>20\%$  y  $>1$  célula B neoplásica/ $\mu$ L

CMF detecta rango de 0.01%-99% de células neoplásicas

Otros trabajos el punto de corte para la CC es de mínimo 5% de células neoplásicas.

(Levin N et al. J Neurooncol. 2008)

# ESTUDIO DE MENINGITIS NEOPLASICA POR CMF

Revisión de la literatura en el periodo 2005-2014:

- Útil para la identificación y cuantificación de células tumorales de leucemia y LNH en LCR

- La CMF tiene mayor sensibilidad que la citología convencional (CC)

- Pacientes CC- y CMF+: son generalmente asintomáticos, tienen bajos recuentos celulares y bajos porcentajes de células tumorales en LCR

# ESTUDIO DE MENINGITIS NEOPLASICA POR CMF

- **Síntomas clínicos** asociados a infiltración de SNC:
  - CMF+/CC+: **95%**
  - CMF+/CC-: **58%** ( $p < 0.05$ )
- **Pleiocitosis** en LCR:
  - CMF+/CC+: **84%**
  - CMF+/CC-: **25%** ( $p < 0.05$ )
- CMF es útil para la detección temprana de **células tumorales** en LCR antes de la aparición de síntomas clínicos.



# ESTUDIO DE MENINGITIS NEOPLASICA POR CMF

	CMF	CITOLOGIA
Sensibilidad	96%	73%
Especificidad	97%	94%
Valor predictivo positivo	96%	88%
Valor predictivo negativo	97%	76%

# ESTUDIO DE MENINGITIS NEOPLASICA POR CMF

- CMF es útil en casos en los que la CC es reportada como "sospechosa" o "atípica".
- Necesaria la combinación de marcadores (>4 fluorescencias)
- Se requieren futuros Consensos para definir paneles de anticuerpos, procesamiento técnico de la muestras, definir aplicabilidad clínica de la CMF. Recomendación: Usar las dos técnicas.

# Compromiso de SNC en LLA

- Niños <5% y adultos 10% en el momento del diagnóstico.

-Criterios de compromiso en SNC:

- a) **CNS1 (Bajo Riesgo)**: Ausencia de blastos en LCR con <5 WBC/ul
- b) **CNS2 (Riesgo intermedio)**: Presencia de blastos en LCR con <5 WBC/ul
- c) **CNS3 (Alto Riesgo)**: Muestra no traumática + blastos +  $\geq 5$  WBC/ul o presencia de masa cerebral o parálisis de nervios craneales con blastos en LCR

# Compromiso de SNC en LLA

- Probabilidad de supervivencia a 5 años libre de leucemia en SNC:

c

a) CNS1: 96%

b) CNS2: 87%

c) CNS3: 74%

- Probabilidad de supervivencia a 5 años:

a) CNS1: 75%

b) CNS2: 49%

c) CNS3: 53%

Davis L and Westerman D. Leukemia & Lymphoma 2014.

- CMF mayor sensibilidad vs. CC en 2 cohortes separadas: 86% y 91% vs. 67% y 43%.

Subira D et al. Br J Haematol 2001.

Sayed et al. Leuk Res 2009.

GRACIAS